

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21182 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/765, A61P 3/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06400

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 20 日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/265755 1999 年 9 月 20 日 (20.09.1999) JP
特願2000/214529 2000 年 7 月 14 日 (14.07.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).

(71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田繁生

(TAKADA, Shigeo) [JP/JP]; 〒259-1112 神奈川県伊勢原市東富岡517-2 Kanagawa (JP). 長戸康和 (NAGATO, Yasukazu) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-20-12 Kanagawa (JP). 山村雅一 (YAMAMURA, Masaichi) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の里2-28-11 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703 Kyoto (JP). 岩垣丞恒 (IWAGAKI, Suketsune) [JP/JP]; 〒257-0028 神奈川県秦野市東田原497-6 Kanagawa (JP). 新居利広 (ARAI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒243-0804 神奈川県厚木市関口115-1 ダイアパレス本厚木308 Kanagawa (JP). 寺尾保 (TERAO, Tamotsu) [JP/JP]; 〒259-0112 神奈川県中郡大磯町国府新宿504-15 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

(続葉有)

(54) Title: PHYSICAL STRENGTH ENHANCING AGENTS AND GLYCOGEN ACCUMULATION PROMOTING AGENTS

(54) 発明の名称: 体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

(57) Abstract: Physical strength enhancing agents which are efficacious in enhancing the motor ability of those who want to develop stamina such as sportspersons and players; and substances by which the amount of glycogen accumulated in the liver and/or muscle can be elevated. Namely, physical strength enhancing agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20; and glycogen accumulation promoting agents which contain a mixture of cyclic and/or chainlike polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 20.

(57) 要約:

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供すること、並びに肝臓および/または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質を提供することである。本発明によれば、縮合度3~20の環状及び/又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤、並びに縮合度3~20の環状及び/又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。



PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤

技術分野

本発明は、運動選手用の補助食品（supplement）等として有用な体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤に関する。より詳細には本発明は、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤に関する。

背景技術

近年、運動生理学や栄養生理学等の分野において持久力、筋力、運動能力等の体力の向上を目的とした食事指導が各種スポーツ選手に行われるようになってきている。例えば、蛋白質は筋力の強化に必要であり、脂肪や炭水化物は重要なエネルギー源である。さらに骨強化にはカルシウム摂取が必要であり、ヘモグロビンの構成成分である鉄は、酸素の体内輸送に極めて重要な役割を果たしている。例えば、高脂肪食によってエネルギー産生能が向上し、効率の良いエネルギー代謝の確立を促すことができること、特に単価不飽和脂肪酸の有効性が報告されており、あるいは高蛋白食摂取時に高い運動能力が得られるといった報告などがある。

また近年、様々な成分が、免疫能や代謝機能の調節に関与することが知られるようになり、各種栄養剤に利用されるようになってきた。例えばアルギニンは、乳児にとって準必須アミノ酸といわれる成分であり、体内では蛋白質が代謝されて生成する有毒なアンモニアを解毒するのに必要であるほか、ポリアミンの前駆物質としても機能すること、筋肉代謝に関与すること、体内で窒素利用効率改善効果のあること及び免疫賦活作用等が知られている。

また、グルタミンは骨格筋アミノ酸プールの50～60%、血漿アミノ酸プールの約20%を占めるアミノ酸であり、小腸上皮細胞では主要なエネルギー源で

あるといわれている。又、グルタミン欠乏は腸管萎縮の原因ともいわれ、免疫系への影響も示唆されている。このため、近年経腸栄養剤や輸液の分野で注目され、利用に関する技術が開示されている（特開平 2-119762 号公報、特開平 3-264525 号公報、特開平 5-236909 号公報）。さらに、スポーツ生理学の分野でもグルタミンが注目され、運動によって消費されたグリコーゲン補充や疲労時の免疫能の回復に効果のあることが示されている（吉田匡央、月刊フードケミカル、1994-10、46）。

さらに、体力増進剤や疲労回復剤として、民間療法的に様々な動植物のエキスをを用いた健康食品が数多く出回っているが、日常に多食されているものは少なく、多量かつ長期的に摂った場合の安全性については確認されていない。

また、医薬品としては、特定された有効成分を高度に濃縮したもの及び化学的に合成したものが使用され、治療効果は明確に現れるが、副作用の危険性も考えられる。健康食品や補助食品等では副作用の危険性よりも、長期摂取における安全性を優先させるべきである。

グリコーゲンは、グルコースから成るホモ多糖であるグルカンの一種であり、動物の貯蔵多糖としてほとんどの細胞に顆粒状態で広く分布しているが、特に肝臓および筋肉に豊富に存在している。肝臓のグリコーゲンは生体のエネルギー源となる一方、また筋肉のグリコーゲンは筋収縮のエネルギー供給源となり、両者の役割は異なる。

グリコーゲンの生合成経路では、グルコースから出発し、グルコース 6-リン酸、グルコース 1-リン酸を経て UDP グルコースとなり、グリコーゲンシンターゼによってグリコーゲンのプライマーに取り込まれ、その繰り返しにより糖鎖の伸長がなされ、また α -1, 4-グルカン分枝酵素によって α -1 \rightarrow 6 結合の分枝の形成がなされる。

一方、グリコーゲンの代謝経路では、グルコースホスホリラーゼによってグリコーゲンから先ずグルコース 1-リン酸が生じ、肝臓ではグルコース 6-リン酸を経てグルコースになってから血液中に放出される。また、筋肉その他の組織で

はグルコース 6-リン酸からフルクトース 6-リン酸に変換されて解糖系に入るか、あるいはグルコース 6-リン酸はペントースリン酸回路にも入る。

上述のようにグリコーゲンの分解物は各器官のエネルギー源になることから、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることは、疲労の回復、運動能力の向上などを含め、多様な観点から望ましいと言える。

従って、肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積を促進させるのに有用な医薬を開発する必要があった。

これまでの研究により、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。しかしながら、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が運動選手に及ぼす影響については報告されていない。特に、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物が、運動選手の持久力の向上、即ち、運動時の体力、持久力の向上に寄与するかどうか、並びに肝臓および／または筋肉におけるグリコーゲンの蓄積量を増大させることができるかどうかは全く不明であった。

発明の開示

本発明の目的は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤、並びに上記体力増進剤を利用した補助食品を提供することである。

本発明の別の目的は、肝臓および／または筋肉内におけるグリコーゲンの蓄積量を増大することができる物質、並びに当該物質を含む医薬または補助食品を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、生体適合性が高く、比較的安価な原料を用いた体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を提供することである。

本発明者らは、上記目的を達成することを目的として、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を、学生の高距離選手に一定期間投与し、各選手のトレーニング量、体重変化、並びに幾つかの生理学的パラメーターを測定した。その結果、ポリ乳酸混合物を投与した選手の方が、持久性トレーニングに対する抵抗性が向上し、運動記録が向上することが判明した。さらに、本発明者らは、環状乳酸オリゴマーをマウスに与えた場合に筋肉および肝臓におけるグリコーゲン蓄積量が有意に増大することを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

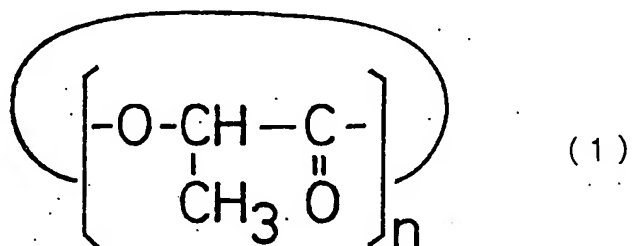
即ち、本発明によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤が提供される。

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のため、あるいは疲労回復のために使用される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤が提供される。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、例えば、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善のため、あるいは肉質改善のために使用される。

本発明で用いる縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3 ～ 20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む。

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物としては、例えば、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を使用できる。脱水縮合は好ましくは窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができ、逆相カラムクロマトグラフィーは好ましくは ODS カラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤としては、縮合度 3 ～ 20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まないものが好ましい。

本発明のさらに別の側面によれば、上記した本発明による体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、又はそれらを含む補助食品の製造における、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度 3 ～ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、体力を増進するための方法またはグリコーゲンの蓄積を促進する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、本実施例で行った試験の実施方法を示す図である。

図 2 は、CPL 投与 3 週間のトレーニング量と体重の変化を示す図である。

図 3 は、体重の日内変化を示す図である。

図 4 は、合宿 30 日後の plasma lipid の変化を示す図である。

図 5 は、赤血球脂質の変化を示す図である。

図 6 は、plasma particle image を示す図である。

図 7 は、対照群と CPL 投与群における plasma particle の比較を示す図であ

る。

図 8 は、CD 5 6 による NK 細胞の比率 (%) を示す図である。

図 9 は、運動中および回復期におけるエネルギー消費量の経時的变化を示す図である。

図 1 0 は、運動中および回復期における呼吸商の経時的变化を示す図である。

図 1 1 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 2 は、タイムトライアル後の血中乳酸濃度の変化を示す図である。

図 1 3 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

図 1 4 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の体力増進剤およびグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度 3 ~ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものである。

本発明の体力増進剤は、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは一般的に疲労回復のために広く使用することができる。

本発明の体力増進剤は、特に好ましくは長距離選手等の持久力を必要とする運動選手に投与することによってその効果を発揮できる。長距離選手の持久性トレーニングは例えば 2 1 k m / 日であるが、2 カ月間の合宿期間等では 4 0 ~ 6 0 k m / 日のトレーニングが負荷される。このようなトレーニングストレスに耐えられるか否かは長距離選手にとって重要な問題である。

例えばトレーニングストレスに対する抵抗性の指標の一つとして挙げられる体重変動では持久性能 (1 0 , 0 0 0 m) の高い選手では体重減少が少なく、体重変化量はこの指標となり得る。

本発明の縮合度 3 ~ 2 0 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤を摂取すると、トレーニング期間中における体重減少が少なく、体重回復も

速いことから、運動選手の持久力の維持又は向上のために有用であると考えられる。

さらに、体力増進剤を摂取すると、体重減少が少なく体重回復も速いのみならず、ナチュラルキラー（NK）細胞の有意な増加が認められ、免疫系が賦活化されることが判明した。これらの結果より、本発明の体力増進剤は、疲労回復、特に運動選手の疲労回復のために使用することができる。

本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の具体的な使用例としては、例えば、以下の（１）～（４）に記載するような利用が考えられる。しかし、以下の使用例は単なる例示にすぎず、グリコーゲンの蓄積の促進を目的とする限り、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の使用目的は何ら限定されるものではない。

（１）疲労の原因の一つとして、筋肉および／または肝臓のグリコーゲンの枯渇が挙げられるので、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を、例えば、ドリンク剤として日常的に摂取することによって体内のグリコーゲン蓄積量を増やすことができ、これにより疲労を軽減または回復することができる。即ち、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することにより、疲労を感じることなく働ける労働時間の延長が可能であり、また疲労により能率低下の軽減や事故の発生の防止を達成することができる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復のために有用である。

（２）筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすことは運動選手の記録向上に不可欠である。筋肉中のグリコーゲン蓄積量を増やすための方法として種々の方法が提案されているが、一般的には困難であった。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、さらに好ましくは運動と併用して本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を摂取することによって、容易、安全、且つ効果的に筋肉のグリコーゲンの蓄積量を増やすことが可能であり、これにより運動選手の記録向上に貢献できる。特に本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の有効成分である環状乳酸オリゴマーは生体適合性の高い乳酸を構成成分としているため、禁止薬物の使用に該当することなく安全に使用できることを特徴とする。従って、本発明のグリコーゲン

蓄積促進剤は、筋肉の運動能力の増進のために有用である。

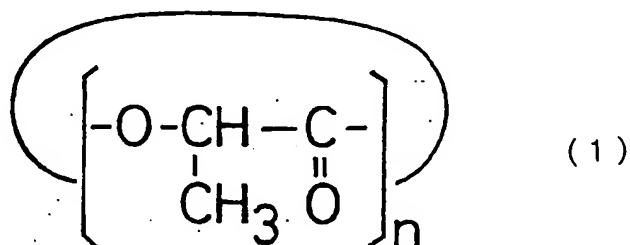
(3) 癌（特には末期癌）患者において悪液質を引き起こす物質の一つとしてインターロイキン6が知られている。インターロイキン6は肝臓のグリコーゲン量を大きく減少させ、これにより患者のQOL (Quality of Life) は低下していた。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤をこれらの患者に投与することによって、肝臓グリコーゲンの蓄積量の増大、或いは少なくとも肝臓グリコーゲンの減少の抑制を達成することが可能であり、これにより患者のQOLの改善を達成できる。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、患者のQOL改善のために有用である。

(4) 新鮮な魚介類および畜産物ほどグリコーゲン含有量が多く、美味しいことが一般的に知られている。本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を利用して繁殖魚介類や畜産物のグリコーゲン含有量を増すことによって養殖魚介類や畜産物の肉質を改善し、それにより味の向上を達成することが可能である。従って、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、肉質改善のために有用である。

本発明の体力増進剤、グリコーゲン蓄積促進剤、並びにこれらを含む補助食品においては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度3～20の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中のnが縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 20$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むことを特徴とし、好ましくは環状のポリ乳酸混合物を少なくとも含むものである。鎖状のポリ乳酸混合物を含有する場合、その含有量は特に限定されるものではないが、全ポリ乳酸混合物に対して、好ましくは50重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらに好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは20重量%以下、例えば10重量%以上20重量%である。

また、本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない場合もある。本明細書で言う「実質的に含まない」とは、鎖状のポリ乳酸混合物の含有量が、全ポリ乳酸混合物に対して10重量%未満、よ

り好ましくは5重量%未満、さらに好ましくは3重量%未満であることを意味する。

縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得

られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソ-2，5-ジオン）をR₁YMe（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、

又は乳酸アミド基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ 基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又は NR' を示し、ここで R' は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状(直鎖および分枝鎖の両方を含む)のアルキル基、並びにシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又は t -ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

R Y Me で表されるアルカリ金属化合物は、 n -ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属に $\text{R}'-\text{Y H}$ (式中、 R' は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、 $\text{R}'-\text{Y H}$ で表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど

のエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば-78℃)で数分~1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1~1:10、好ましくは1:2~1:5程度であり、例えば、1:3または1:4である。

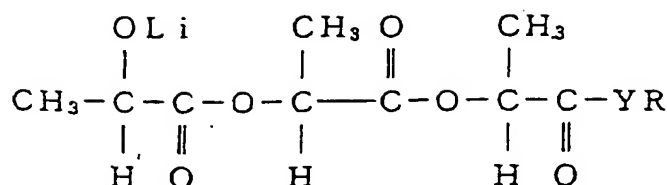
反応温度は-78℃~室温である。反応は、-78℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒(無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど)等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

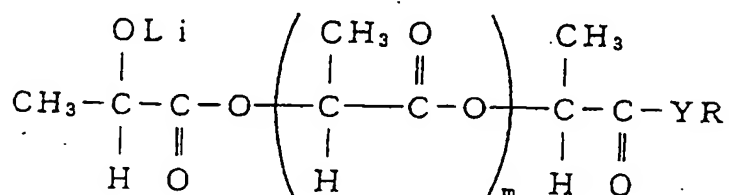
上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応(以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する)では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



(式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからRYLiが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(ROMe)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、Meはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、

反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の（さらに場合によっては鎖状の）乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段（例えば、ゲル濾過、HPLCなど）によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物（特にはリチウム化合物）（即ち、Rが $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CONH}_2$ 基である化合物）を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C：

この方法は、(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(i i) 該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(i i i) 該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

この方法ではまず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能であり、好ましくは経口投与用の製剤である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、座剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体制剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリ

ン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤を含む製品の具体例としては、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与量及び投与回数は、投与目的、投与形態、投与対象の年齢、体重または健康状態、運動選手の場合には負荷される運動量などの条件などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り10～2000mg/kg、好

ましくは10～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の製剤を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤の投与時期は特に限定されず、例えば、運動選手の場合には運動の前、運動中又は運動後などを含む任意の時期並びに任意の期間に渡って投与することができる。

本発明の体力増進剤及びグリコーゲン蓄積促進剤は、ヒトを含む任意の動物に投与することができるが、好ましくはヒト、食用動物（例えば、養魚貝類、または豚、牛もしくは鶏などの畜産動物）、競走馬、イヌゾリ用犬、闘犬などに投与される。

本発明はさらに、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む補助食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような単独の製剤の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の上記飲食品（補助食品）を用いることにより、体力増進効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の補助食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の体力増進剤またはグリコーゲン蓄積促進剤を配合して補助食品として提供することができる。このような補助食

品の組成としては、縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。補助食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

補助食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には 0.1～20 重量%、より好ましくは 0.1～10 重量%程度である。

補助食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする運動時の持久力並びに体力の向上を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは運動前或いは運動時に摂取される飲食物 1 食中に 0.1 g から 10 g 程度、より好ましくは 0.5 g から 3 g 程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例 1：ポリ乳酸混合物（以下、CPL と称する）の製造

マントルヒーターに収めたセバラブルフラスコに L-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 ml を入れた。窒素ガス 300 ml / 分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で 3 時間加熱した。更に 150 mmHg に減圧して同温度で 3 時間加熱した後、3 mmHg の減圧下 155℃で 3 時間、最後に 3 mmHg の減圧下 185℃で 1.5 時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は 100℃に保ち、エタノール 100 ml に続いてメタノール 400 ml をそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール 500 ml 中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を 200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相 ODS カラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M 塩酸を含む 30%、50% および 100% アセトニトリル（p

H 2. 0) でステップワイズに溶離し、アセトニトリル 100% 溶出画分であるポリ乳酸 (縮合度 3 ~ 20) を得た。得られた物質の質量スペクトルを図 14 に示す。図 14 中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例 1 :

(試験方法)

試験の実施方法を図 1 に示す。CPL 投与群 ($n = 10$) と対照群 ($n = 10$) に分け、夏期合宿期間 (60 日) とその後 30 日間を中心に、トレーニング量、体重変化、血液検査、血清脂質分析・定量、NK 細胞数、plasma particle images について検討した。

CPL 投与群では、1 日当たり 10 g の量の CPL を 60 日間に渡り摂取させた。

(結果)

1. トレーニング量に対する対照群並びに CPL 投与群の体重変化

最初の 3 週間におけるときのトレーニング量 (kg/日) と各群の体重変化を図 2 に示した。対照群に比べ、CPL 投与群では平均的な体重減少が少なく、特に合宿後半にその傾向が強く認められた。

2. 体重の日内変動における差

トレーニング量の多い日 (30 ~ 40 km) について、体重の日内変化を図 3 に示した。早朝、朝練習後、本練習前、本練習後、夕食前、翌日と 6 回に渡る体重測定では、その日の練習の影響が認められる。しかし、合宿最後になると、CPL 投与群と対照群との間に差が認められるようになった。対照群では体重の回復が翌日まで遅延するが、CPL 投与群では、体重回復が早いことが分かる。

この結果から、CPL を投与することによりトレーニングに対する耐久性が強く出現していることが分かる。

3. 血液検査結果

最初の3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果を表1に示す。トレーニング前後での血液検査結果には、何れの測定値においても有意な差は認められなかった。

	CK	GOT	GPT	LDH	T-ch	TG	HDL	BS	Fe
--	----	-----	-----	-----	------	----	-----	----	----

Control

B.T. 232±103 29.8±9.1 24.2±11.9 213±43 168±34 60±20 76±17 85±6 104±35

A.T. 220±111 31.9±9.2 31.1±13.5 215±48 179±15 115±45 72±8 85±7 100±24

CPL

B.T. 188±120 26.9±5.2 19.7±3.9 204±42 175±25 65±25 72±11 85±5 97±26

A.T. 240±191 38.1±20.7 36.8±30.2 216±31 193±22 109±90 71±12 87±5 136±41

23

	WBC	RBC	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	PII
Control								
B.T.	51.9±10.0	478.9±38.8	15.2±1.1	44.9±3.0	93.8±3.5	31.8±1.2	33.9±0.5	16.8±3.1
A.T.	59.0±11.3	489.0±36.4	15.0±1.1	45.4±3.0	92.8±3.1	30.8±1.4	33.1±0.5	18.2±3.6
CPL								
B.T.	58.9±8.8	480.0±31.7	15.2±0.8	44.9±2.4	92.6±4.3	31.7±1.1	33.8±0.5	17.4±2.3
A.T.	63.9±3.8	489.7±15.2	15.2±0.5	45.5±1.2	93.0±3.1	30.9±1.0	33.3±0.5	19.5±2.5

表 1 3 週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果

4. Plasma lipid に対する影響

合宿 30 日後の plasma lipid の結果を図 4 に示した。CPL 投与群では plasma FFA が極めて高まり、plasma CE、並びに総リン脂質 (TPL) にも増加が起きた。しかし、plasma TG には増加はなかった。

5. 赤血球脂質の変化

合宿期間終了 1 カ月ごとに赤血球脂質を分析・定量した (図 5)。1 ml の赤血球脂質として表示したが、PE (ホスファチジルエタノールアミン)、PC (ホスファチジルコリン)、PS (ホスファチジルセリン) について、それぞれ CPL 投与群での脂肪酸組成率の有意な変化が認められた。量的に多い PC ではリノール酸の増加があった。

6. Plasma particle image

ALTRA-EPICS を用いて、plasma particle image を作成した (図 6)。典型的例では、CPL 投与群の plasma には小さな particle が多く出現していることが分かる。この結果を図 7 にまとめた。統計学的にも CPL 投与により全体的に plasma particle が小さくなっていることが分かる。

7. NK 細胞

ALTRA-EPICS を用いて、CD56 による NK 細胞 (%) を表示した。図 8 はその結果を示す。CPL 投与により、NK 細胞の有意な増加が認められた。

8. 10000 m 走の記録の更新

合宿 2 カ月後に 10000 m 走の記録会を実施した。トレーニングに耐える身体とともに、持久性能の向上をテストする方法である。

対照群では 10 名中の 3 名が記録を更新したのに対して、CPL 投与群では 9 名中の 6 名が記録を更新した。CPL 投与群では対照群に比べ、約 2 倍の記録更

新者が出現した。

9. まとめ

上記結果をまとめると以下の通りである。

(1) CPL投与群では体重減少が少なく、体重回復も速い。

(2) CPL投与群では plasma lipids の plasma CE、FFA、TPL に有意な増加が認められた。

(3) 赤血球脂質ではPE（ホスファチジルエタノールアミン）に増加が認められた。

(4) Plasma particle image には有意な変化が生じていた。

(5) CD56によるNK細胞はCPL投与により増加が生じていた。

(6) 10,000m走記録の更新では、CPL投与群で2倍となった。

これらの結果から、CPL投与は単に体重、脂肪組織に限定されず、生体全体のストレス対応システムに影響しているものと考えられる。また、CPL投与によりトレーニングに対する耐久性が増大することから、補助食品等として有用である。

試験例2：

(方法)

対象は、健常な成人男子3名（平均年齢45歳）とした。運動負荷強度は、血中乳酸濃度4mMレベルを指標とした持続的運動を用いた。この4mMレベルの負荷強度を求める方法は、トレッドミル（傾斜角を8%に固定）を用い、4～5種類の異なった速度を各個人の運動能力に応じて選び、低速度からそれぞれ6分間のランニングを行わせた。各運動の間には、6分間の休息時間を入れた。血中乳酸濃度は、各6分間の運動終了直後に指先から微量の採血を行って測定した。血中乳酸4mMレベルの判定は、トレッドミル速度に対して血中乳酸濃度をプロットして、乳酸濃度が4mmol/lに相当する速度を内挿法にて算出した。本試験では、この4mMレベルに相当するトレッドミル速度で20分間の持久走を

CPL投与12日、20日および40日後にそれぞれ負荷して、その時のエネルギー代謝の変動を比較検討した。運動時の環境条件は、気圧760mmHg、室温20℃、相対湿度55%に保持するように環境制御を行った。なお、CPLの1日投与量は10gとした。

測定項目および測定方法は、血中乳酸濃度がグルコース・ラクテートアナライザー2300STAT(YSI社)、エネルギー代謝量がテレメトリー式呼吸代謝計測装置K4(Cosmed社)をそれぞれ用いて求めた。

(結果)

各投与条件下での運動中および回復期(10分間)におけるエネルギー消費量の経時的変化(図9)は、運動中、CPL投与40日後がCPL投与12日および20日後に比較して低値を示していた。なお、運動中の全エネルギー消費量は、CPL投与12日後が300kcal、投与20日後が306kcal、投与40日後が286kcalであった。

図10に示した各条件下での運動中および回復期における呼吸商の経時的変化は、運動中および回復期とも投与40日後が投与12日および投与20日後に比して、高値を維持していた。呼吸商より推定した脂肪および糖質からのエネルギー消費量は、運動中、投与12日後で脂肪が188kcal、糖質が112kcal、投与20日後で脂肪が172kcal、糖質が135kcalとなり、さらに、投与40日後では脂肪のエネルギー消費量が66kcalに低下したのに対して、糖質が220kcalに上昇した。

上記した通り、試験例2では、運動中、CPL投与12日および20日後の呼吸商と比較して、CPL投与40日後では顕著な呼吸商の上昇が見られた。これらの結果は、運動習慣を有していないヒトでは長期間、CPL投与を継続すると、運動のエネルギーが主として糖代謝に依存してくる可能性を示唆している。

試験例3:

(方法)

対象は、主に糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っている競艇選手3名（平均年齢19歳）とした。運動負荷方法は、CPL投与前、CPL投与14日および30日後にローイングエルゴメーターを用い、試験例2と同様に、血中乳酸濃度を指標とした運動を20分間に渡り行い、その後、10分間の休息を挟み、1000mタイムトライアルを負荷して、エネルギー代謝及びパフォーマンステストを比較検討した（エネルギー代謝に関しては、CPL投与前と投与14日後の比較）。なお、CPLの1日投与量は6gとした。

（結果）

図11に示した血中乳酸濃度を指標とした運動時（20分間）の全エネルギー消費量、糖質および脂肪からのエネルギー消費量は、CPL投与前および投与14日後のいずれもほぼ同値であった。次に、休息後の1000mタイムトライアルは、投与前が3分26秒5であったのに対して、投与14日後で3分23秒6、さらに、投与30日では3分20秒7と顕著な短縮が認められた。タイムトライアル後の血中乳酸濃度（図12）は、CPL投与14日および30日後のいずれも投与前に比して、高値を示した。図13に示した全エネルギー消費量は、CPL投与14日後（67kcal）では投与前（78kcal）に比較して、低値が認められた。

上記した通り、糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っているスポーツ選手では、CPL投与により糖質の嫌気性および好気性代謝を改善させながら、より効率的なエネルギー利用が行われ、パフォーマンスを向上できる可能性が示唆される。

製造例2

窒素雰囲気下、50mlの二口ナス型フラスコに0.033g（1.03mmol）のメタノールを溶かしたTHF溶液（2ml）を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml（1.00mmol）のn-ブチルリチウムを加え15分攪拌した。さらに0.576g（4.00mmol）の（3R, 6R）

— (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサ — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.551 g (回収率 90.5%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 84 : 16 で得た。

製造例 3

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) — (+) — 3, 6 — ジメチル — 1, 4 — ジオキサ — 2, 5 — ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてアセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0.535 g (回収率 84.9%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 82 : 18 で得た。

製造例 4

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2 — プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n* — ブチルリチウムを加え 15 分攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R,

6 R) - (+) - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加えて攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物として 0.589 g (回収率 92.3%)、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーの重量比率が 80 : 20 で得た。

製造例 5

窒素雰囲気下、25 ml の二口ナス型フラスコに 0.074 g (1.00 mmol) の tert - ブタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n - ブチリチウムを加え加え 15 分攪拌した。さらに 0.434 g (3.01 mmol) の (3 R, 6 R) - (+) - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオンを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 2.5 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素が R 配置を有する環状オリゴ乳酸が 0.537 g (回収率 82.5%)、 $[\alpha] = +125.1^\circ$ 、 $mp = 132.5 \sim 133.4^\circ\text{C}$ で得た。

製造例 6

窒素雰囲気下、50 ml の二口ナス型フラスコに 0.117 g (1.06 mmol) のチオフェノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、アセトンバス

で -78°C まで冷却し、 0.64 ml (1.00 mmol) の n -ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオンを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一度乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物を 0.612 g (回収率 88.3%)、NMRの解析により環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴマーが $96:4$ の重量比率で得た。

生成物のうち 0.238 g をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル $=1:2$)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. $10-1\sim 10-5$)を得た。

製造例7

窒素雰囲気下、室温で 50 ml の二口ナス型フラスコにS-($-$)-乳酸アミド 0.089 g (1 mmol)のTHF 3 ml 溶液を加え、 -78°C で n -ブチルリチウム 0.64 ml (1.00 mmol)を作用させ15分間かき混ぜた後、L-($-$)-ラクチド 0.576 g (4 mmol)のTHF 2 ml 溶液を加え30分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;エーテル:ヘキサン $=2:1$)により3つに分離した。

試験例4

(1) 実験方法

ウイスター系ラット（体重 150 g、雄）を A、B、C の 3 群（各群 6 匹）に分けた。A 群には CE-2 標準固形食（日本クレア（株）製）を与え、B、C 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食を与えた。飲料水は自由摂取させた。C 群は、飼育開始後 1 週間は 1 日 10 分の水泳を毎日、次の 1 週間は 1 日 20 分の水泳を毎日、それ以後は 1 日 30 分の水泳を毎日行なわせた。

グリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食は日本クレア社に委託して作製したが、グリコーゲン蓄積促進剤（製造例 2 で得たもの）を 1 重量%含む点を除けば、それ以外の全ての栄養成分は CE 2 標準固形食と同じである。

飼育開始後 32 日で半日間の絶食の後、全ての動物をエーテル麻酔で安楽死させ、脱血後筋肉を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値±標準偏差で表示し、有意検定には Student の t-検定を用いた。

（2）実験結果

得られた結果を以下の表 2 に示す。

表 2：筋肉グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

群 (n)	グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量)	
	ヒラメ筋	足底筋
A (n=6)	1.72±0.47	5.28±0.74
B (n=6)	2.09±0.38	6.38±0.98 ¹⁾
C (n=6)	2.36±0.56 ¹⁾	7.08±1.38 ^{2), 3)}

1) 群 A に比べて有意差有り (P < 0.05)。

2) 群 A に比べて有意差有り (P < 0.01)。

3) 群 B に比べて有意差有り (P < 0.05)。

表 2 の結果から明らかなように、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することによって足底筋のグリコーゲン含有量が有意に増大 (P < 0.

0.5) した。特別食による飼育と水泳とを併用させるとヒラメ筋及び足底筋のグリコーゲン含有量が共に有意に増大 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$) した。

試験例 5

(1) 実験方法

ICR系マウス (体重 10 g、雄) を D、E の 2 群 (各群 6 匹) に分けた。D 群には CE-2 標準固形食を与え、E 群にはグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食 (試験例 4 で用いたものと同じもの) を与えた。飲料水は自由摂取させた。

飼育開始後 14 日で動物をエーテル麻酔下に安楽死させ、脱血後肝臓を取り出し、含まれているグリコーゲン量を定量分析した。実験結果は平均値 ± 標準偏差で表示し、有意検定には Student の t-検定を用いた。

(2) 実験結果

得られた結果を以下の表 3 に示す。

表 3 : 肝臓グリコーゲン量に対するグリコーゲン蓄積促進剤の影響

群 (n)	肝臓グリコーゲン量 (mg/g 組織湿重量)
D (n = 6)	24.9 ± 11.2
E (n = 6)	65.7 ± 7.19 ¹⁾

1) 群 D に比べて有意差有り ($P < 0.001$)

表 3 の結果から明らかなように、マウス肝臓のグリコーゲン蓄積量が有意に増大 ($P < 0.001$) していた。

(実験結果の評価)

試験例 4 及び試験例 5 の結果から、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤を含む特別食で飼育することにより肝臓や筋肉のグリコーゲン蓄積量が増し、運動を併用

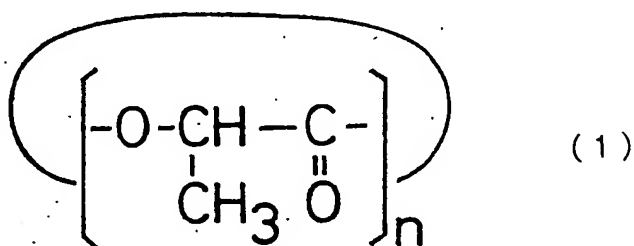
することにより筋肉のグリコーゲン含有量がさらに増大した。顎歯類に属するラットとマウスという種の異なる2種類の動物において本発明のグリコーゲン蓄積促進剤がグリコーゲンの蓄積を有意に促進したことから、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤の摂取によって、ヒトにおいても筋肉及び肝臓のグリコーゲン促進量を増大させると期待できる。

産業上の利用の可能性

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のために使用したり、疲労回復のために使用することができる。本発明の体力増進剤を運動選手に投与することによりトレーニングに対する耐久性が増大することから、本発明の体力増進剤は、例えば、競技力の向上のための補助的な手段として有効である。また、本発明のグリコーゲン蓄積促進剤は、疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者用のQOL改善のために有用であり、あるいは肉質改善のためにも有用であり、これらの目的に対して優れた効果を発揮できる。さらに、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少なく、また原料が比較的安価であるという利点を有する。

請求の範囲

1. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。
2. 運動選手の持久力の維持又は向上のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
3. 疲労回復のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。
4. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1) :



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の体力増進剤。

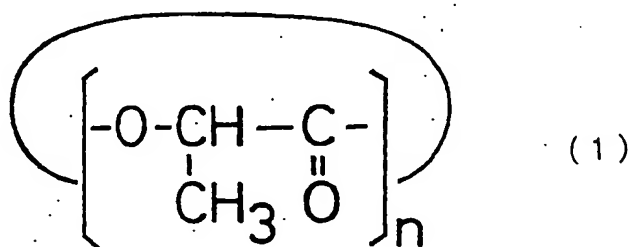
5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

6. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の体力増進剤。

8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODS カラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 又は 7 に記載の体力増進剤。

9. 縮合度 3～20 の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。
10. 請求項 1 から 9 の何れかに記載の体力増進剤を含む補助食品。
11. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含むグリコーゲン蓄積促進剤。
12. 疲労回復、筋肉の運動能力の増進または患者の QOL 改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
13. 肉質改善に用いるための、請求項 11 に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
14. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、下記一般式 (1)：



(式中、n は 3～20 の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを含む、請求項 11 から 13 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

15. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 11 から 14 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
16. 縮合度 3～20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 15 の何れか 1 項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。
17. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項

16に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

18. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項16又は17に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

19. 縮合度3～20の鎖状乳酸オリゴマーを実質的に含まない、請求項11から18の何れか1項に記載のグリコーゲン蓄積促進剤。

20. 請求項11から19の何れかに記載のグリコーゲン蓄積促進剤を含む健康食品または補助食品。

実験操作

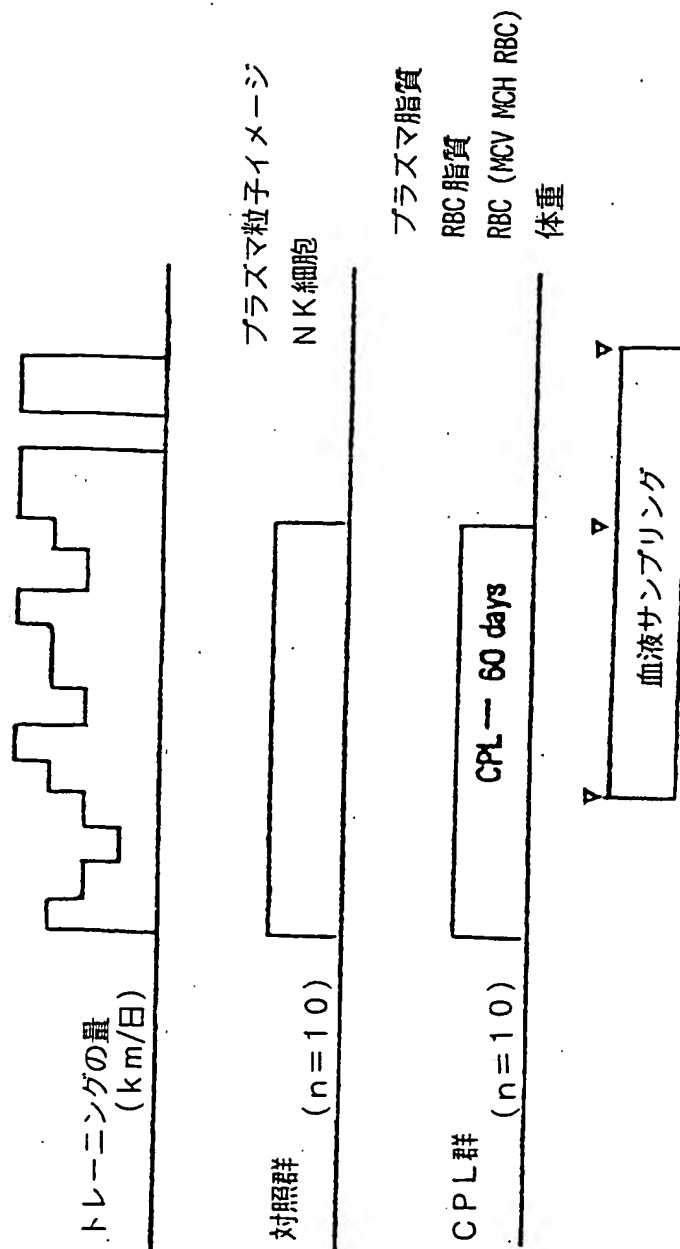


図1 本研究の実施方法

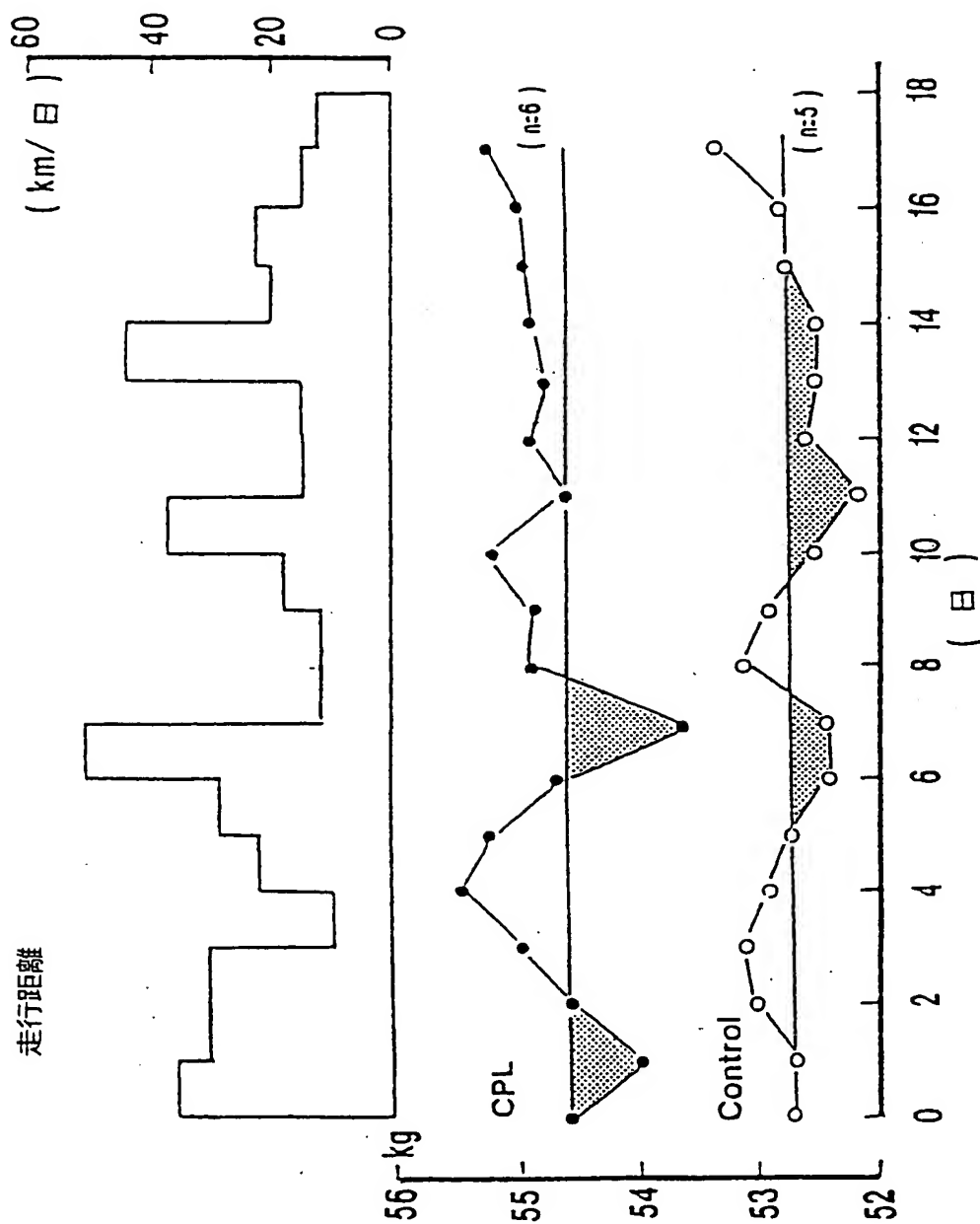


図2 CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化

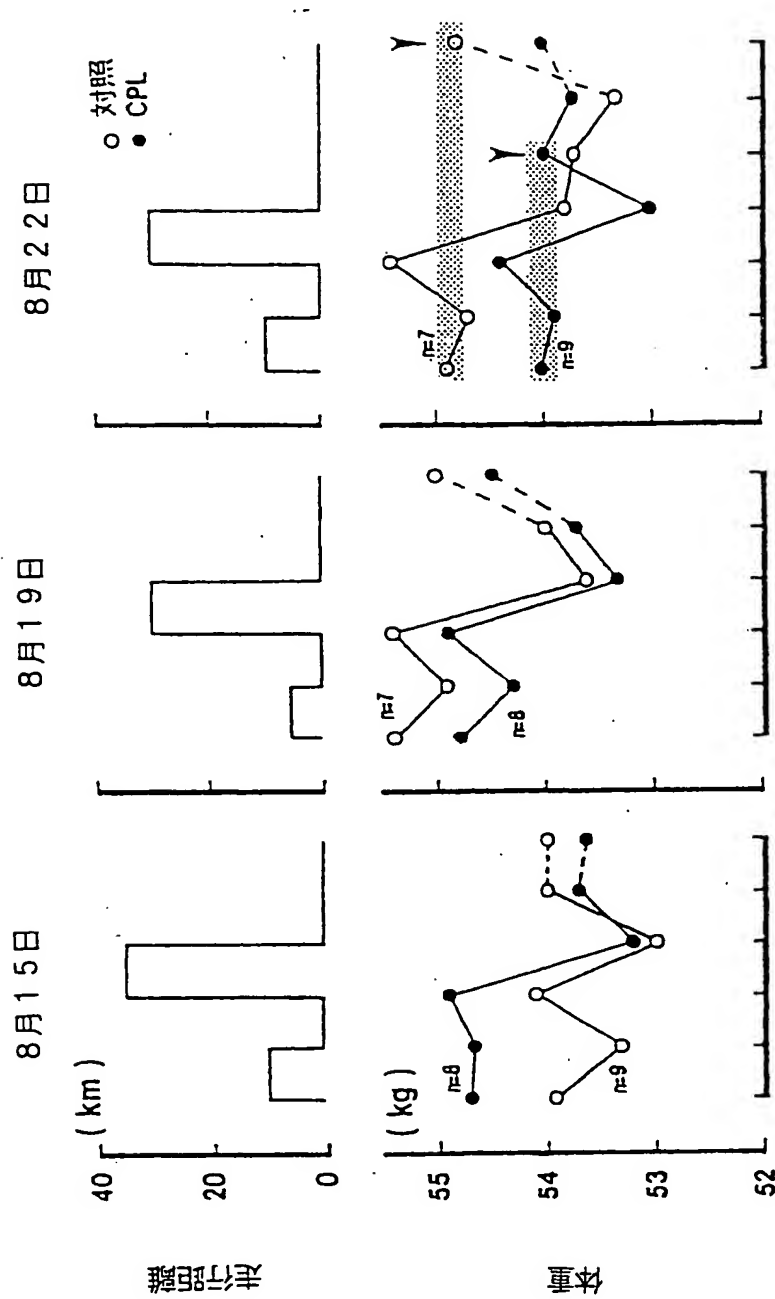


図3 体重の日内変化

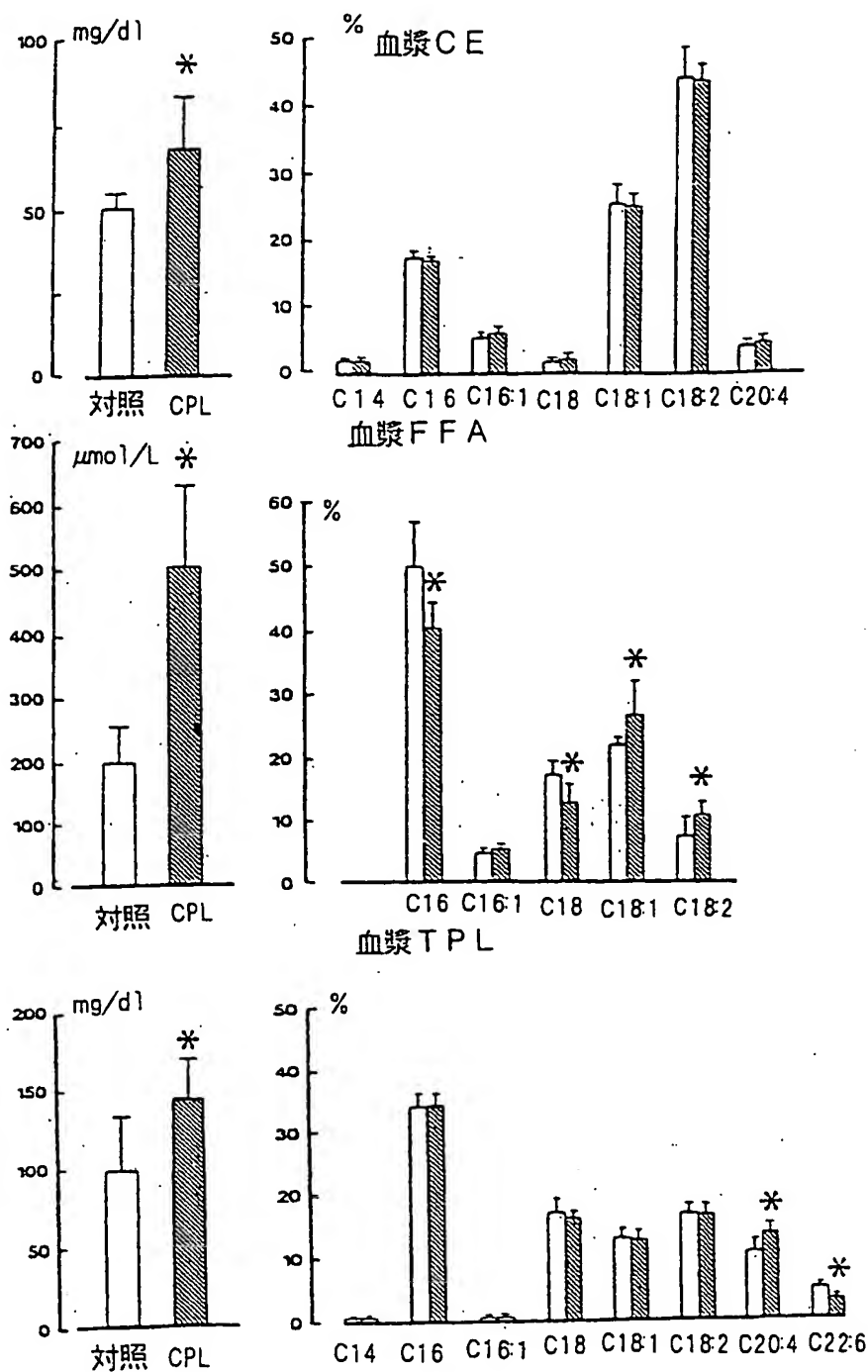


図4 合宿30日後の plasma lipid の変化

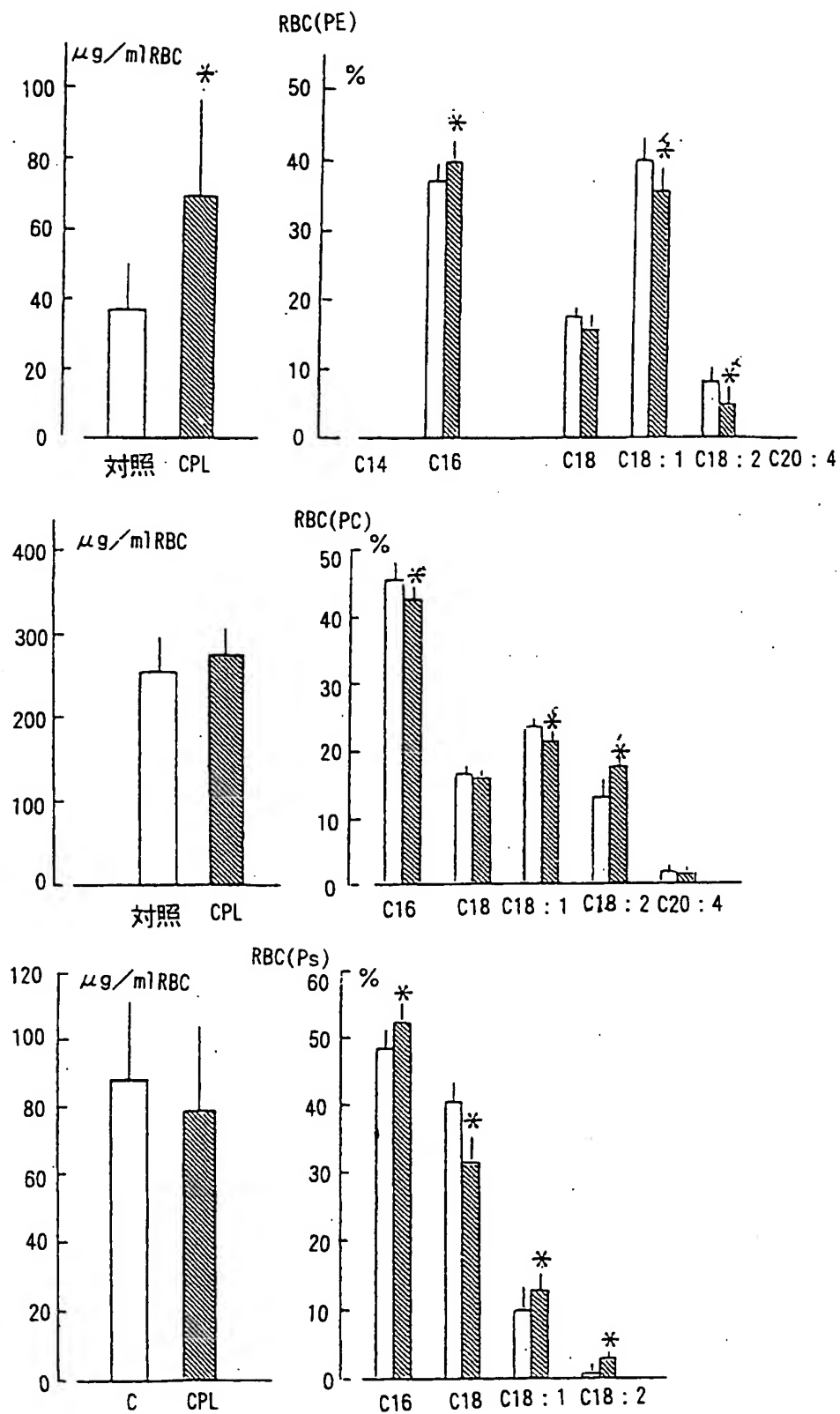
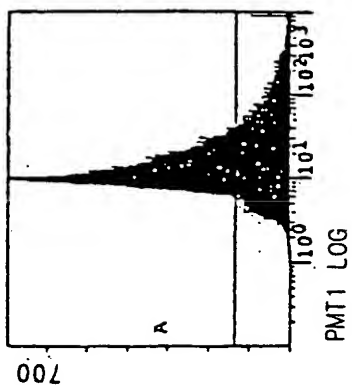
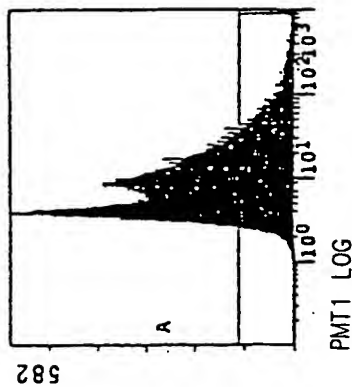
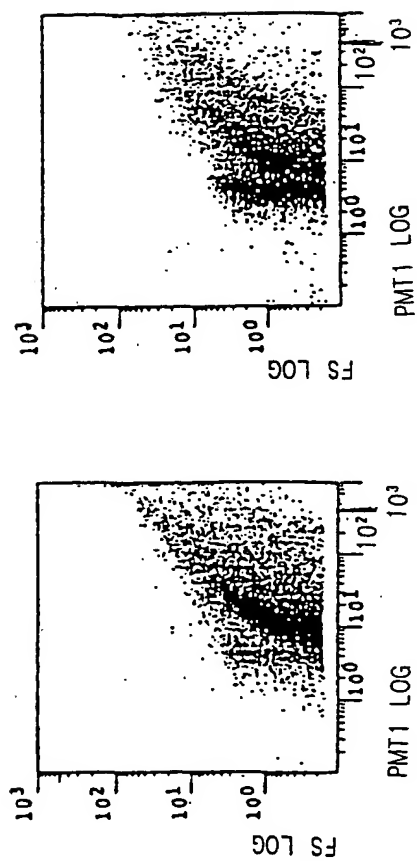


図5 赤血球脂質の変化

プラズマ粒子イメージ



CPL

対照

図 6 プラズマ粒子イメージ

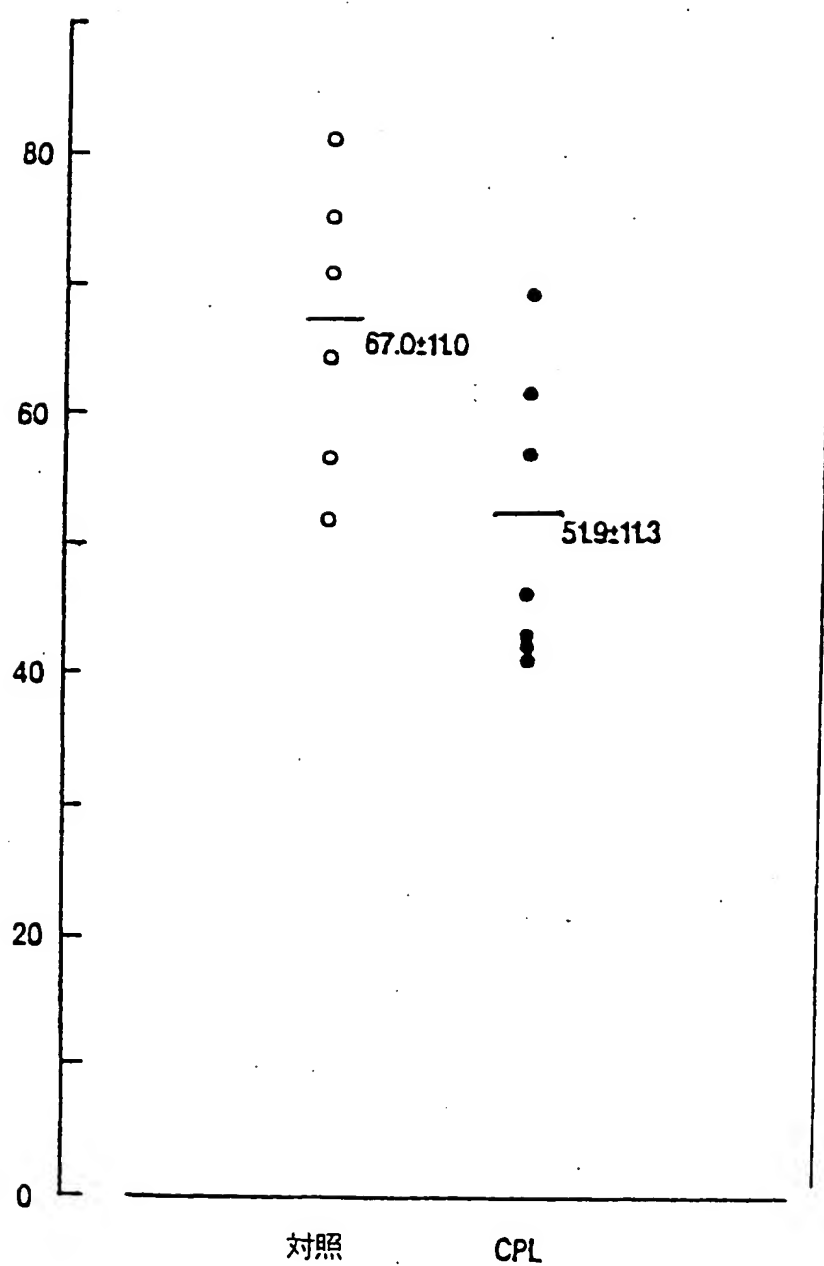


図 7 対照群と CPL 投与群における プラズマ粒子

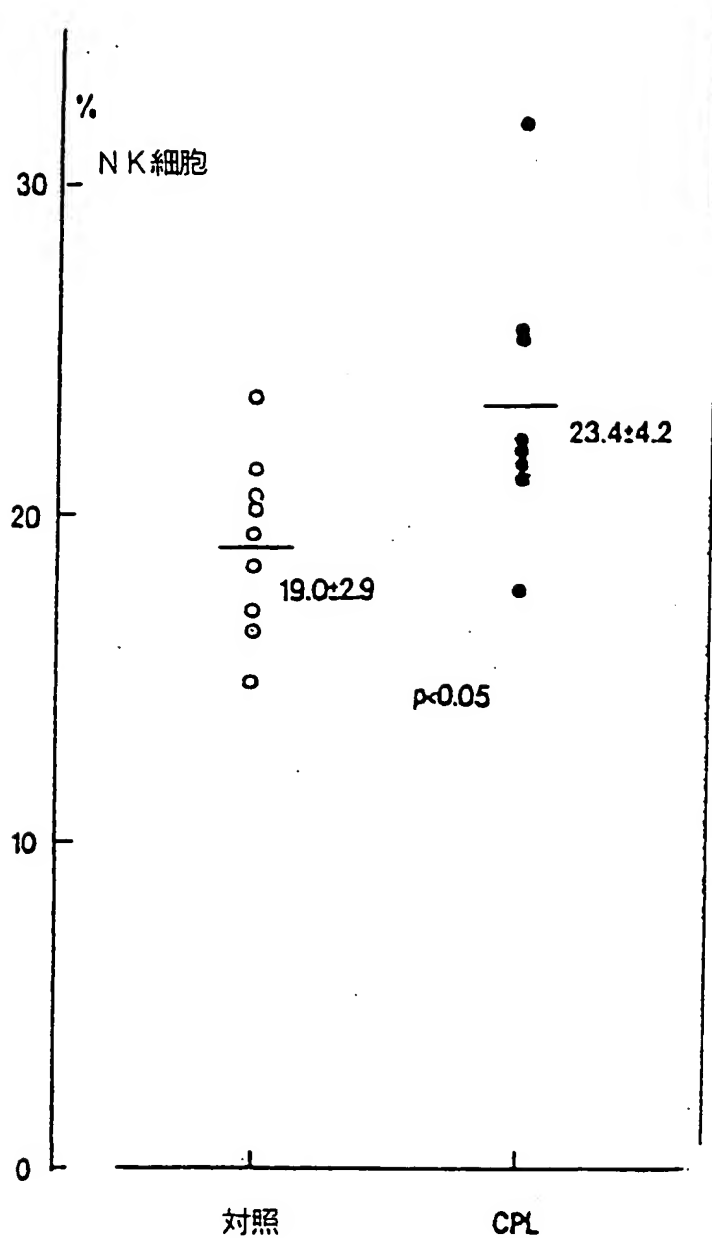


図 8 CD56 による NK 細胞 (%)

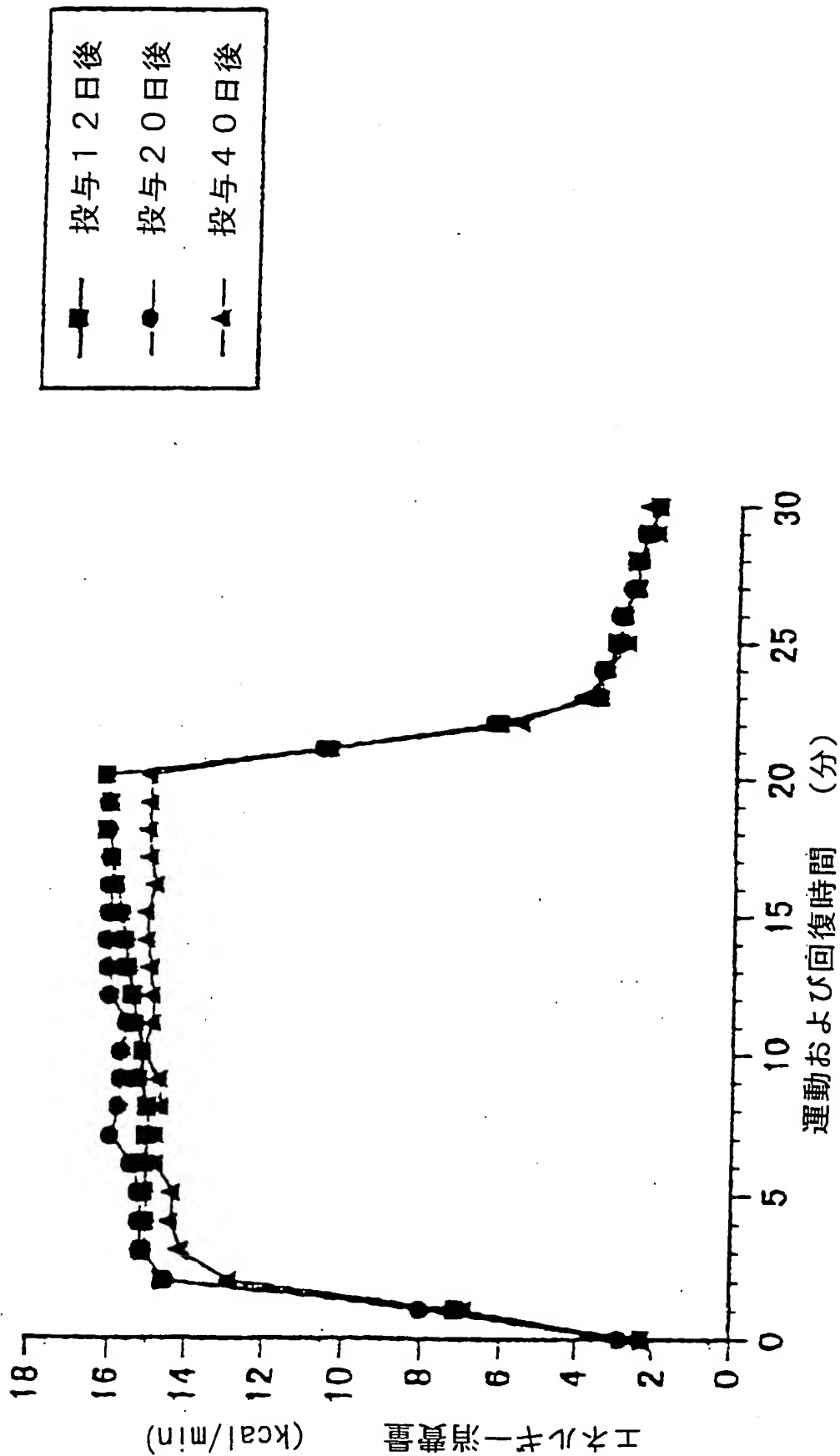


図9 エネルギー消費量の経時的変化

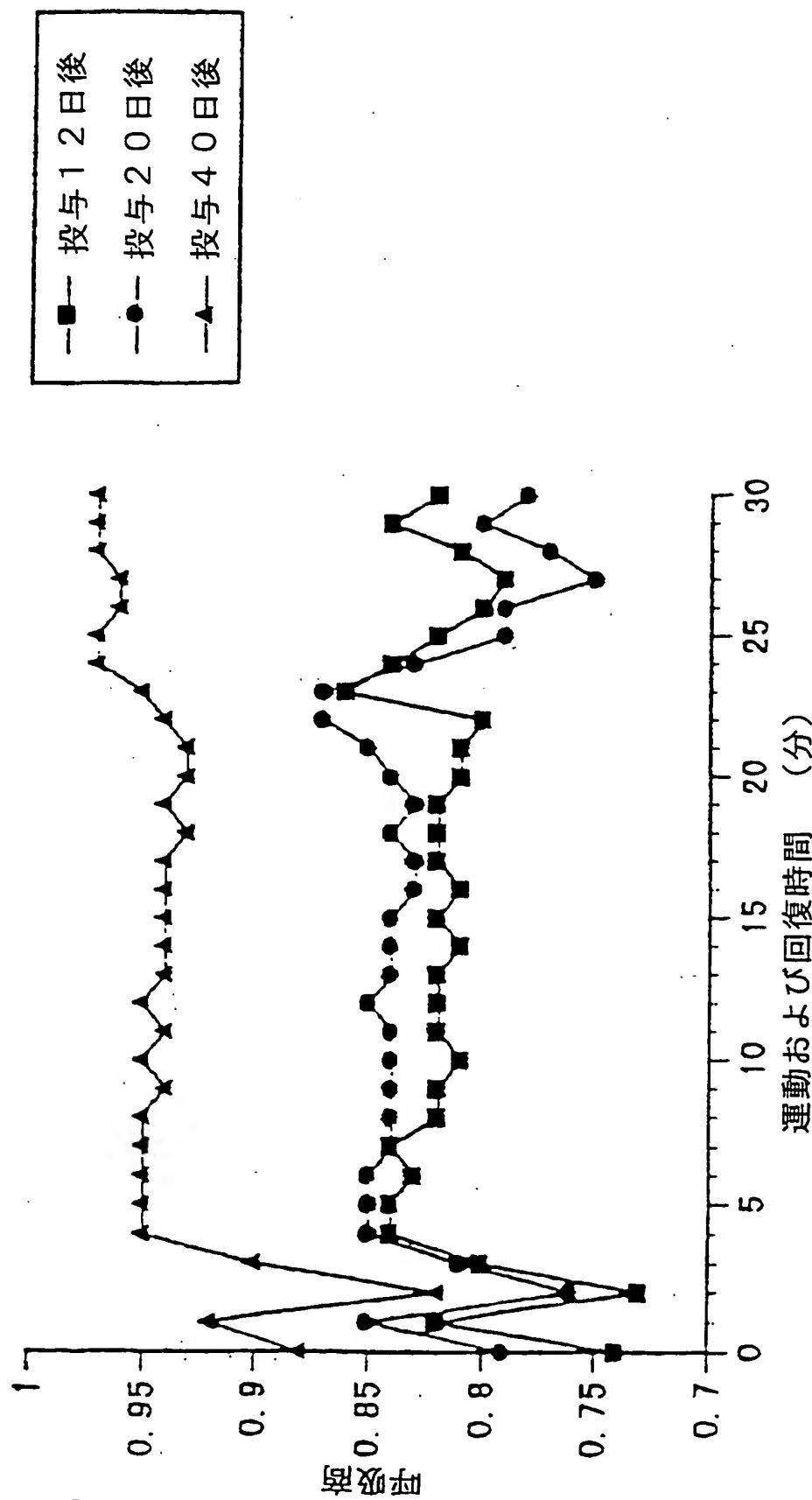


図10 呼吸商の経時的変化

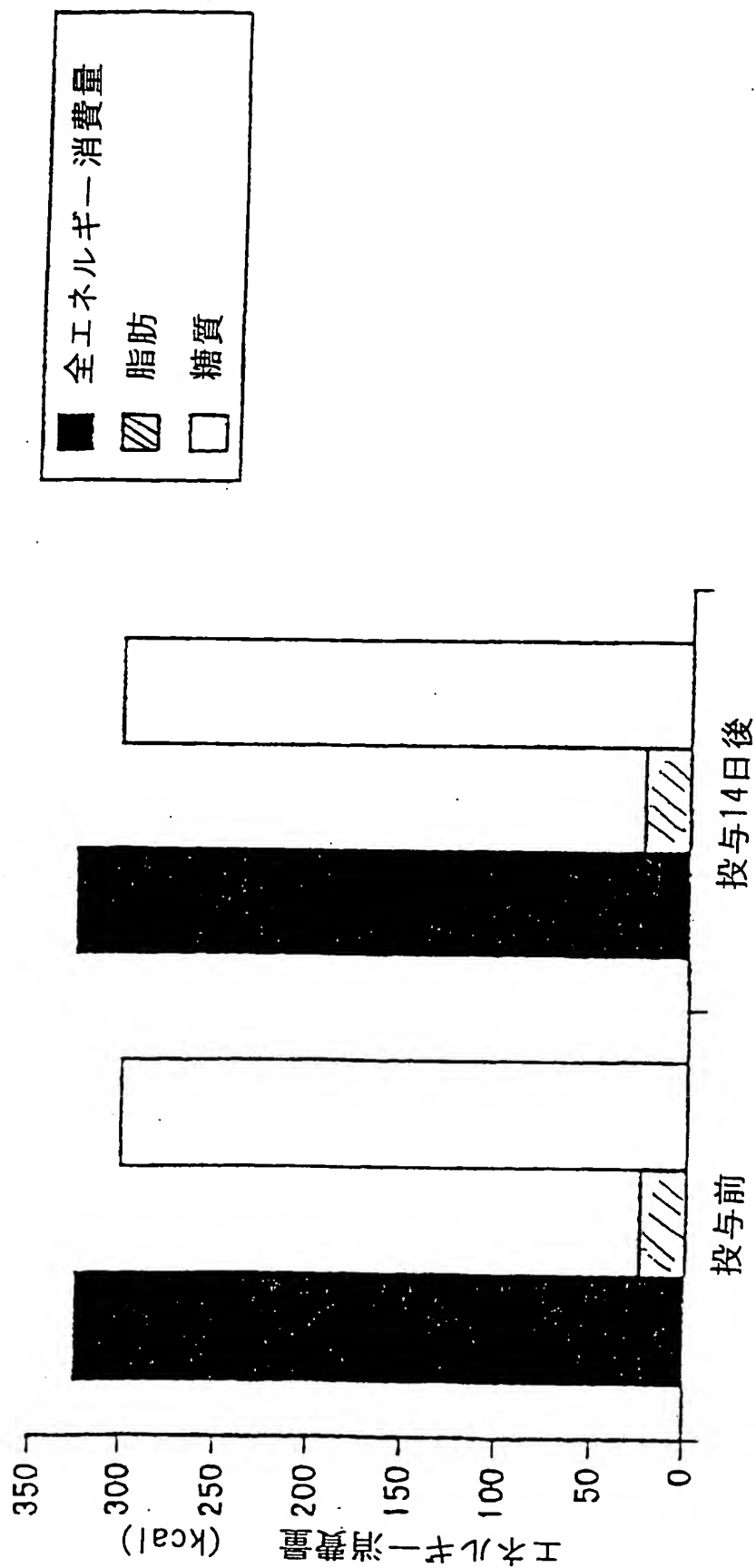


図11 エネルギー消費量の変化

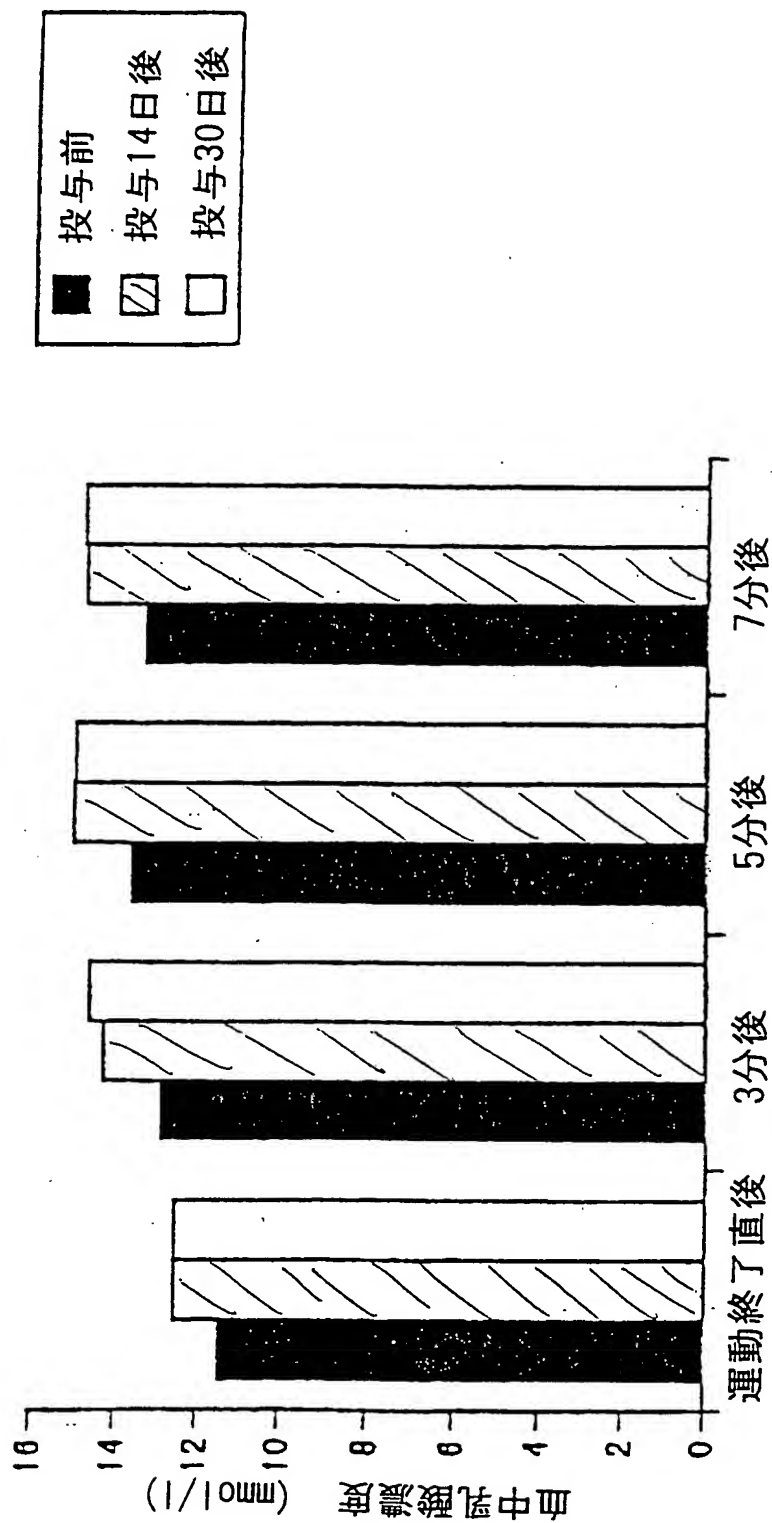


図12 血中乳酸濃度の変化(タイムトライアル時)

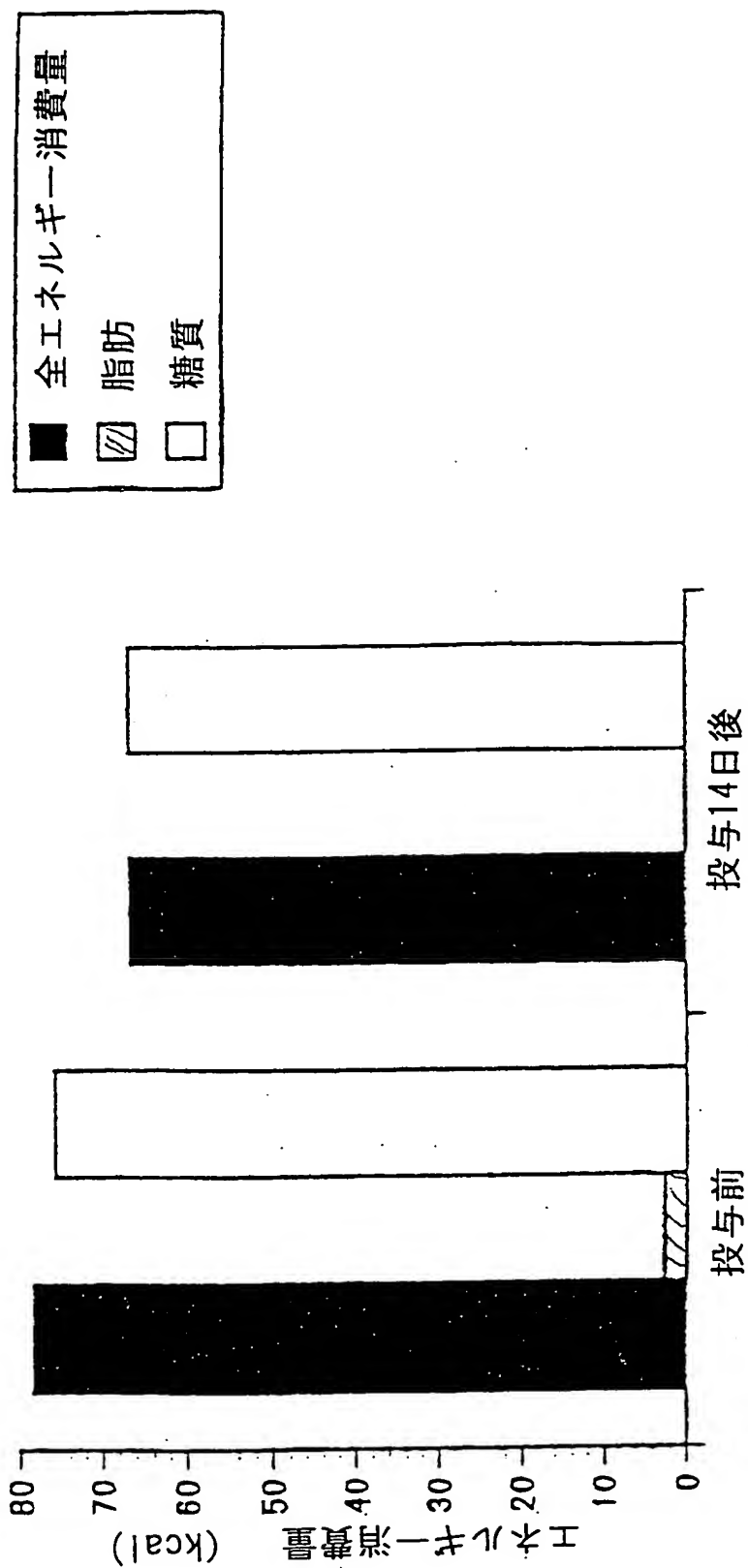
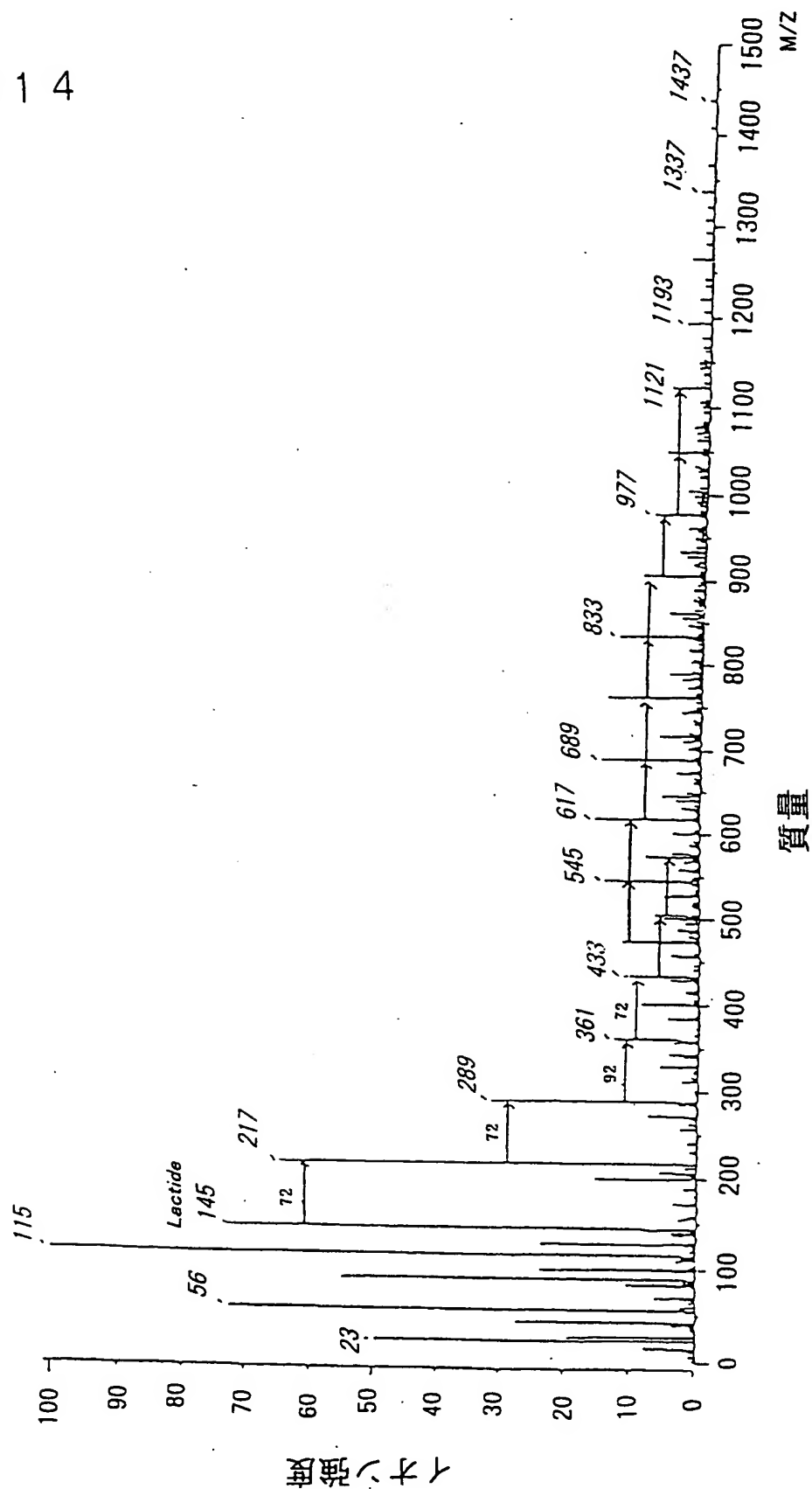


図13 エネルギー消費量の変化(タイムトライアル時)

図 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-336427, A (Global Art K.K.),	1-9
Y	06 December, 1994 (06.12.94), abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none)	10-20
X	JP, 5-310581, A (Koken K.K.),	1-9
Y	22 November, 1993 (22.11.93), abstract; Par. No. [0038]; Par. No. [0039] (Family: none)	10-20
Y	WO, 98/39977, A1 (Kao Corporation), 17 September, 1998 (17.09.98), Abstract & EP, 970615, A1	10-20
PA	JP, 2000-72680, A (Shumeido K.K.), 07 March, 2000 (07.03.00), abstract; Claims; Par. Nos. [0001], [0008] (Family: none)	1-20
PA	JP, 2000-239171, A (Tokai Kyoiku Sangyo K.K.), 05 September, 2000 (05.09.00), abstract (Family: none)	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 December, 2000 (12.12.00)Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-130153, A (Shumeido K.K.), 19 May, 1998 (19.05.98), abstract (Family: none)	1-20
A	JP, 9-227388, A (Tetsuaki NAGANUSHI), 02 September, 1997 (02.09.97), abstract (Family: none)	1-20
A	JP, 7-233061, A (Global Art K.K.), 05 September, 1995 (05.09.95), abstract (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, A61P3/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, A61P3/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06.12月. 1994 (06.12.94) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし)	1-9 10-20
X Y	J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22.11月. 1993 (22.11.93) 【要約】、【0038】、【0039】 (ファミリーなし)	1-9 10-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12.12.00

国際調査報告の発送日 26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
神田 下 浩一

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/39977, A1 (花王株式会社) 17. 9月. 1998 (17. 09. 98) Abstract & EP, 970615, A1	10-20
PA	JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、 【0001】、【0008】 (ファミリーなし)	1-20
PA	JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社) 05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】 (ファミリーなし)	1-20
A	JP, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) 【要約】 ファミリーなし	1-20
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997 (02. 09. 97) 【要約】 ファミリーなし	1-20
A	JP, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05. 9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】 ファミリーなし	1-20